Faculté de Médecine de Paris

Année 1924

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri-Louis-Ferdinand-Auguste LEBOUCHER

né à Bréviares (Calvados) le 1er Janvier 18

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES LEUCEMIES PAR LE THORIUM X (THORIX)

Président : **M. CHAUFFARD,** *Professeur*

IMPRIMERIE BERESNIAK
12, Rue Lagrange
PARIS

LE DOYEN : M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et chimie générale	DEZGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	GILBERT CHAUFFARD ACHARD WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET HARTMANN LEJARS GOSSET
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE BRINDEAU JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BROCA Auguste
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique»	SERGENT

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI, Pathologie médicale.
ALGLAVE, Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN Pathologie médicale.
BASSET, Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN, Pathologie médicale
BINET, Physiologie.
BLANCHETIERE Chimie biologique.
FRANCA, Histologie.
BRULE, Pathologie médicale.
BUSQUET Pharmacologie et matière médicale.
CAVENAT, Pathologie chirurgicale.
CHAMPY, Histologie.
CHIRAY, Pathologie médicale.
CLERC, Pathologie médicale.
DEBRE, Hygiène.
de JONG, Anatomie pathologique.
DUVOIR, Médecine légale.
FACALLE, Obstétrique.
FIESSINGER, Pathologie médicale.
FOIX, Pathologie médicale.
GARNIER, Pathologie expérimentale.
GARVIER, Pathologie médicale.
GEITZ-BOYER, Urologie.
GIROVELACQUE, Anatomie.
GUYEUX, Parasitologie
HABBE (Henri), Chimie biologique.

MM.

LARIENNOIS, Pathologie chirurgicale.
LE LOIRER, Obstétrique.
LEMAITRE, Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE, Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL, Obstétrique.
LHERMITTE, Pathologie mentale.
LIAN, Pathologie médicale.
MATHIEU, Pathologie chirurgicale.
METZGER, Obstétrique.
MOCQUOT, Pathologie chirurgicale.
MONDOR, Pathologie chirurgicale.
MOURE, Pathologie chirurgicale.
MULON, Histologie.
PHILIBERT, Bactériologie.
RIBIERRE, Pathologie médicale.
RICHET Fils, Physiologie.
ROUVIERE, Anatomie.
STROHL, Physique médicale.
TANON, Pathologie médicale.
TIFFENEAU, Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL, Obstétrique.
VERNE, Histologie.
VILLARET, Pathologie médicale.
WELTER, Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

AMUS, Physiologie.
DUGEROT, Pathologie médicale.
JENIOT, Obstétrique.

MM.

RETTERER, Histologie.
ROUSSY, Anatomie pathologique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQ
à titre permanent

MM.
AUVRAY, Clinique chirurgicale.
CHEVASSU, Clinique chirurgicale.
LAIGNEL - LAVASTINE, Clinique médicale.
LEREBOULLET, Clinique médicale infantile.
LERI, Clinique médicale.

MM.
LŒPER, Clinique médicale.
OMBREDANNE, Clinique chiru cale infantile.
PROUST, Clinique chirurgicale.
RATHERY, Clinique médicale.
SCHWARTZ, Clinique chirurgi
TERRIEN, Clinique ophtalmolog

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
	FREY	Stomatologie.
	N.	Education physique
	LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
A MA MÈRE
A MA FEMME
A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUFFARD

QUI NOUS FAIT LE GRAND HONNEUR DE PRÉSIDER CETTE THÈSE

HOMMAGE DE RECONNAISSANCE ET DE RESPECTUEUX ATTACHEMENT

A MONSIEUR LE DOCTEUR BRODIN

MÉDECIN DES HOPITAUX DE PARIS

QUI NOUS A INSPIRÉ CE TRAVAIL ET GUIDÉ DE SES PRÉCIEUX CONSEILS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Ecole de Médecine de Caen
1916-1920

A LA MEMOIRE DE MONSIEUR LE DOCTEUR GIDON

A MM. LES DOCTEURS M. GUIBÉ, Directeur de l'Ecole
CHARBONNIER
DESBOUIS
LECORNU
OSMONT
GIDON Fils, Professeurs.

Faculté de Paris
1920-1924

Externat :

DOCTEUR CHIFOLIAU
PROFESSEUR MARFAN
DOCTEUR A. BERGÉ, in memoriam.

Internat provisoire :

PROFESSEUR CHAUFFARD
DOCTEUR WEILL-HALLÉ
DOCTEUR BOIDIN
DOCTEUR TROISIER
DOCTEUR LESNÉ
DOCTEUR RUDAUX

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/contributionletu0023vari_f4b0

INTRODUCTION ET BUT DE CE TRAVAIL

Au premier abord quand on lit les publications récentes et les ouvrages de thérapeutique, on paraît assez armé pour lutter efficacement contre les leucémies chroniques ; la radiothérapie d'une part, le benzol de l'autre constituent deux modes de traitement efficace.

La Radiothérapie à elle seule compte de gros succès à son actif, lorsqu'elle est pratiquée par une main experte et aux doses convenables, mais ce ne sont que des succès temporaires, *les récidives sont de règle*, et à chaque récidive, *l'efficacité du traitement diminue.*

Le Benzol, de son coté, a de nombreux partisans ; il faut reconnaître, d'ailleurs, que son action thérapeutique est malheureusement en même temps, toxique ; son pouvoir globulicide très grand nécessite une surveillance constante au point de vue hématologique et l'emploi de ce corps est loin d'être exempt de dangers.

En présence de ces faits, il était intéressant de varier les modes de traitement, et cette étude n'a d'autre but que de voir dans quelques cas de leucémies et subleucémies chroniques, l'action d'un corps radio-actif, le Thorium X ou Thorix, dépourvu de toute toxicité et dont l'action sur le sang avait déjà été reconnue antérieurement.

Nous verrons les résultats obtenus chez cinq malades. Deux des observations sont inédites.

LE THORIX

Le Thorium X (Thorix), produit radio-actif, appartient à la lignée du Thorium. Il est le résultat de la lente désintégration du Radiothorium, lui-même produit de désintégration du Mésothorium.

Découvert en 1902 par **Rutherford** et **Soddy**, il paraît avoir été introduit en thérapeutique par **Tracy** en 1904, mais c'est surtout en Allemagne qu'il a été utilisé tout d'abord.

En France, les études sur le Thorium X (Thorix) remontent à peine à 1921. Elles y firent très vite de rapides progrès. Ce corps ne tarda pas, en effet, à être obtenu à l'état de pureté absolue et les expérimentations cliniques commencèrent aussitôt.

Le Thorix se caractérise particulièrement par la brièveté de son existence. Il perd la moitié de son activité en 3 jours 64, et au bout de 15 à 20 jours il est pratiquement détruit, lui et ses descendants. En conséquence, introduit dans l'organisme, il disparaît dans un temps très court, c'est ce qui permet d'en injecter sans inconvénient, des activités de l'ordre de grandeur de plusieurs centaines de microgrammes, sans danger d'accumulation.

Avec d'autres corps radio-actifs, le Mésothorium par exemple qui ne perd la moitié de son activité qu'en 6 ans 1/2 environ, on ne peut injecter que quelques microgrammes.

Il en résulte que les injections de Thorix peuvent se renouveler chaque semaine sans crainte d'addition et on peut les administrer sous des activités 100 fois plus fortes que le radium ou le Mésothorium.

La rapidité de transformation du Thorix lui confère un pouvoir radioactif très puissant qui est bien supérieur à celui du Radium et du Mésothorium.

En se désintégrant, un atome de Thorix libère sous forme de rayonnement un atome α et l'atome restant constitue *l'émanation* du Thorium, corps gazeux.

Le descendant immédiat du Thorix étant un gaz, il en résulte donc qu'une préparation de ce produit est une source intense d'émanation radio-active susceptible d'une diffusion rapide.

Cette émanation du Thorix présente d'ailleurs la particularité de se désagréger très rapidement ; elle perd, en effet, la moitié de son activité en 54 secondes. Elle subit par suite, dans l'organisme, une désintégration complète, ce qui lui permet d'abandonner aux tissus la totalité de son dépôt actif.

Nous l'avons vu, le Thorix a lui-même une vie très courte. L'expérience a permis de constater qu'après :

1 jour il ne reste plus que	83 %	de l'activité initiale
4 —	—	47 %	—
8 —	—	23 %	—
16 —	—	5 %	—

Cette rapide décroissance oblige les Laboratoires Rhemda, qui préparent ce produit, à faire, le mardi de chaque semaine, les ampoules qui doivent être utilisées pendant la semaine courante.

On ne pratique d'ailleurs qu'une piqûre par semaine car ce laps de temps permet l'élimination et la désintégration de la plus grande partie du médicament. Le nombre des piqûres varie de 5 à 10 suivant le cas.

On procède par injections sous-cutanées et pour éviter tout danger d'inflammation locale, on injecte le contenu des ampoules qui est de 5 cc moitié dans le membre supérieur ou inférieur droit, moitié dans le membre supérieur ou inférieur gauche. Il est bon de masser convenablement le point de piqûre.

Non seulement le Thorix peut être employé en injections sous-cutanées, mais aussi par la voie buccale. Ce dernier procédé est cependant peu pratique car il ne permet pas d'absorber, sans inconvénient, une dose unitaire supérieure à 120 microgrammes.

Enfin, le Thorix est utilisé en Dermatologie, sous forme de solutions alcooliques, pour attouchements et badigeonnages.

Les préparations de Thorix sont mesurées à l'unité de rayonnement γ. En d'autres termes, on entend par microgrammes de Thorix, la quantité de ce corps dont le rayonnement γ est égal à celui d'un microgramme de bromure de radium cristallisé.

Les expériences de **Lazarus** ont montré que le Thorix a une affinité remarquable pour la moelle osseuse, les organes lymphoïdes le foie, les surrénales.

Après 24 heures, il reste 80 % dans l'organisme du Thorix introduit, sur cette quantité on en trouve 64 % dans la moelle osseuse.

Quant à l'élimination, elle s'est effectuée 15 % environ par les matières fécales, 2 à 3 % par le rein et 0,1 % par la transpiration (**Plech**).

Sur les ferments, le Thorix a une action tantôt activante, tantôt modératrice, suivant les doses employées. Il exerce une action oxydasique beaucoup plus puissante que celle des sels de manganèse.

Les faibles activités développent les cultures bactériennes, et les fortes doses leur sont défavorables. Le gonocoque est particulièrement sensible au Thorix.

A faibles doses, le Thorix augmente le nombre des hématies, à doses élevées il peut produire une diminution considérable. A fortes doses, le Thorix détermine après une phase d'hyper-

leucocytose passagère, une leucopénie intense qui peut aller jusqu'à l'aleucytose, et porte surtout sur les lymphocytes.

Vis-à-vis du système nerveux, le Thorix a des propriétés nettement analgésiques. Enfin, en ce qui concerne la nutrition, il active les échanges respiratoires.

Il développe le métabolisme des hydrates de carbone, action qui se traduit par l'augmentation de l'élimination sucrée et l'acétonurie. Il augmente l'excrétion de l'acide urique.

HISTORIQUE

C'est en 1904 que le Thorium X fut employé pour la première fois en thérapeutique par **Tracy**, **Gordon**, **Sharps** et **Reinwald**.

Plesch et **Karczac** observent chez un leucémique traité par des injections répétées de Thorium X, une diminution marquée du nombre des leucocytes, mais les doses employées sont faibles et correspondent à 6,9 microgrammes de la mesure actuellement employée.

Gudzent, **Falta**, **Kreser** et **Zehner** étudient l'action du Thorium X sur le sang, remarquant toujours cette diminution très rapide des globules blancs, avec de fortes doses, alors que **Lévy** et **Gudzent** signalent de la leucocytose avec de faibles doses.

Pappenheim et **Plesch** injectent à l'animal des doses énormes et ils observent non seulement une destruction des leucocytes, les polynucléaires disparaissant les derniers, mais aussi une destruction presque complète de la moëlle osseuse, les organes lymphoïdes étant relativement peu touchés. Ces études sont complétées par **Arneth** en 1913 et par **Rosenow** en 1914. Les premiers essais thérapeutiques sont d'ailleurs rapidement abandonnés en Allemagne dès 1912.

C'est après-guerre, en France, que la question du Thorix (Thorium X) est remise en honneur ; les études hématologiques de **Petit**, **Marchand** et **Jaloustre**, ainsi que celles de **Cluzet** et **Chevallier**, sont confirmées au point de vue clinique, la même année, par **Aubertin** qui, traitant des malades atteints de rhumatismes chroniques avec des doses de 300 microgrammes de Thorix, remarque, à l'examen de leur sang, une leucopénie très nette accompagnée de polynucléose.

La thérapeutique des Leucémies par le Thorix a donné lieu à nombre de travaux. Les recherches se poursuivent actuellement. Les observations de MM. **Aubertin**, **Chauffard**, **Chiray**, **Léri**, **Mauriac**, **Roque** en témoignent et récemment encore, l'étude hématologique du Thorix vient d'être mise au point dans la thèse de **Galiacy** de Bordeaux.

OBSERVATION I

Observation de M. Ch... 39 ans

Cet homme est originaire de Belgique, mais vit en Argentine depuis 1907.

Antécédents : Le père du malade est mort d'hémorragie cérébrale à 59 ans, il était spécifique et aurait été traité par le mercure.

Sa mère, actuellement âgée de 64 ans, a une lésion de l'aorte.

Il a un frère plus jeune qui, bien que d'apparente bonne santé, est atteint d'une lésion aortique, également.

Marié depuis 1913, sa femme est bien portante, il a deux jumelles de 10 ans et un fils de 6 ans. Il jouit d'une très belle santé jusqu'en 1914.

A cette époque, notre malade se rappelle avoir eu des crises de colique hépatique de courte durée, et depuis, de temps à autre un léger engorgement du foie, disparaissant par le régime lacté.

En 1921, il fit un traitement spécifique, conseillé par Monsieur le Dr. Mariano Castex, en raison des antécédents héréditaires du malade.

Il reçut donc en	avril 1921	10 inject	de 2 centig. cyanure intrav.
—	juillet-août	—	—
—	septembre	—	—
—	novembre	—	—
—	décembre	—	—

En 1922. par contre, il ne subit aucun traitement.

En 1923, en mai	6 injections d'Enesol
en juin	20 injections de Sulfarsénol
en août et septembre	10 injections de Sulfarsénol

A ce moment on aurait déjà constaté chez notre malade une augmentation du volume de la rate et des ganglions du cou qui, pour le malade, daterait de 1921, et on fait de la radiothérapie sur les ganglions, puis 4 séances sur la rate à 15 jours d'intervalle.

D'octobre 1923 à janvier 1924, des accès de fièvre se produisent, montant par accès surtout le soir entre 38 et 39°. Or le sujet n'a pas de paludisme.

Il n'a rien d'anormal dans les urines, et un examen de sang pratiqué à ce moment montrerait des signes d'anémie, un peu d'augmentaton des leucocytes, 60 % de polynucléaires.

Le 17 mars 1924, un examen de sang est pratiqué au Laboratoire Lesure, à Paris, et il donne les résultats suivants :

Globules blancs 9195 par mm 3 dont 45 Poly { Neutro 44 / Eosino 1,2 / Baso 0,2
55 Mono { Lympho 20,6 / Moyens 28,2 / Grands 1,4 / Transition 4

Globules rouges 3.510.000
Hémoglobine 68 %
B. W négatif.

Le malade est alors traité par le Stovarsol, à la dose de 1 comprimé chaque jour, pendant 15 jours. *Il augmente de 3 kilogs.*

Le 28 mars, l'examen complet révèle une grosse augmentation du volume de la Rate qui mesure 19 × 17 cm ; le Foie est également hypertrophié et mesure 13 cm de hauteur. De plus, on constate l'existence de petits ganglions durs dans les régions de la nuque : retro-auriculaires, axillaires et inguinales.

C'est le 2 avril que le malade, en même temps qu'il prend de l'Hémostyl, reçoit une injection de 300 microgrammes de Thorix fournis par les Laboratoires Rhemda. (1)

Le 9 Avril, nouvelle injection de 400 microgrammes Thorix.
Poids 64 k. 300
Rate 17 × 15 cm.

Le 16 avril, injection de 500 microgrammes de Thorix :
Poids : 64 kg.
Rate 15 × 15.

Le 17 avril, un nouvel examen de sang au Laboratoire Lesure montre qu'il y a :
3.800.000 gl. rouges.
8.185 gl. blancs dont 48 % Poly
52 % Mono

et donc une augmentation notable des globules rouges en un mois et une diminution d'environ 1.000 globules blancs par mm3.

Le 23 avril, injection de 500 microgrammes de Thorix.
Poids : 63 k. 900
Rate 14-13.

Le 30 avril, injection de 500 microgrammes de Thorix :
Poids : 64 kg. 200
Rate 15-11
Foie 12 cm.

Les ganglions sont très diminués de volume.

(1). Laboratoires Rhemda, 57, rue d'Alsace, Courbevoie.

Le traitement est suspendu du 30 avril au 18 juin, temps pendant lequel le malade se repose à la campagne.

Il augmente de poids.

Le 18 juin, son poids en pantalon est de 68 k. soit un *gain de* 3 k. 800 depuis le 30 avril.

Il n'y a ni modifications du pouls, ni de la tension artérielle. L'auscultation ne révèle rien d'anormal.

Le foie est de volume normal ; les ganglions ont à peu près disparu ; *la rate, a, par contre, réaugmenté de volume* et mesure 15 × 13.

Un examen de sang, pratiqué à cette date, donne :

3.800.000 gl. rouges
4.850 gl. blancs, dont :
60 % Poly, sur lesquels 5 % Eosino
40 % Mono.

On pratique alors une nouvelle série de traitement.

Le 18 juin	300	microgrammes
25 —	400	—
2 juillet	400	—
9 —	400	—
16 —	400	—
23 —	400	—

Le 7 août, un nouvel examen de sang donne :

3.800.000 gl. rouges
5.600 gl. blancs
Hémoglobine 82 %.

Aucun incident n'est à signaler pendant ce traitement, si ce n'est, cependant, une poussée de rhino-pharyngite assez intense avec légère bronchite, céphalée et otite non suppurée à gauche.

Le 23 août, le malade pèse 67 k. 300. La tension artérielle est 17 × 9 au Pachon, la capacité thoracique 3400.

L'auscultation ne révèle rien d'anormal.

Le Foie a une hauteur de 12 cm. *La rate, fait capital, n'est ni perceptible, ni percutable, et les ganglions ont totalement disparu.*

L'état général est absolument transformé, l'aspect du ventre en obusier a disparu.

En somme, il s'agit bien chez ce malade traité par le seul Thorix, de toutes les apparences de la guérison, la rate a diminué beaucoup de volume, les ganglions ont disparu, l'état général est bon, la formule sanguine a été modifiée, il y a eu accroissement des polynucléaires.

Il serait évidemment prématuré, dans cette forme de leucémie aleucémique, de conclure à la guérison définitive. C'est l'évolution ultérieure qui nous guidera.

OBSERVATION II

Mme L... Madeleine, 36 **ans**.

Il s'agit d'une malade de 36 ans, entrée le 19 juillet 1924 dans le service de M. le Professeur **Chauffard**, à l'Hôpital St-Antoine salle Hanot, lit nº 6.

Elle est adressée par M. le Docteur **Solomon**, Radiologiste de l'Hôpital St-Antoine.

Dans ses antécédents on note un ictère à l'âge de 7 à 8 ans, à 15 ans, la malade aurait été très anémiée.

Elle est mariée depuis 17 ans, et depuis ce temps, elle a eu 4 enfants, tous actuellement vivants et bien portants. Elle a fait une fausse couche en 1912. La dernière grossesse remonte à 1920 ; l'enfant est bien portant, mais l'accouchement a été difficile et suivi d'hémorragies. La malade n'a pu nourrir son enfant.

Déjà depuis plusieurs années la malade était languissante, faible, amaigrie, mais c'est surtout à la suite de ce dernier accouchement que la maladie actuelle semble avoir commencé, au moins apparemment.

L'amaigrissement s'exagère, l'appétit diminue, les digestions sont pénibles mais sans vomissement. La malade note des poussées de diarrhée alternant avec de la constipation.

De plus, il existe des troubles de la menstruation, depuis 1923, les règles sont souvent très abondantes.

La malade constate que son ventre grossit, au début de 1923 elle remarque une tuméfaction grosse comme un œuf, siégeant au-dessus de l'ombilic sans qu'elle puisse d'ailleurs en préciser exactement le siège. Cette tuméfection est indolore.

La malade est longtemps soignée pour dyspepsie.

Elle est vue, il y a 2 mois, par un chirurgien en province, qui l'envoie au radiologiste pour examen et traitement.

Du 30 avril au 15 juillet, la malade reçoit 7 applications de rayons X, mais la malade n'en peut préciser la dose. Leur durée était de 10 minutes et elles ont été irrégulières.

La masse indolore est devenue douloureuse. Elle augmente depuis 3 ou 4 mois, en même temps que l'amaigrissement s'accentue. Spontanément, la malade accuse une douleur épigastrique avec irradiations dans le dos.

La malade n'a noté qu'une seule fois un accès fébrile, quelques mois avant son entrée dans le service.

Examinée par M. le Dr **Béclère**, le 19 juillet, la malade est adressée dans le service pour *Splénomégalie*. Depuis le matin elle présente une petite nodosité douloureuse à la face postérieure de la cuisse gauche.

Examen du 19 juillet 1924 :

Chez cette malade émaciée on est frappé par l'existence d'une voussure de l'étage supérieur de l'abdomen, hypochondre et flanc gauche. Lorsque la malade s'asseoit, on voit la région lombaire et le flanc gauche soulevés par une masse profonde.

Le palper confirme cette impression, il révèle une masse dure, aux bords irréguliers, *mousses*, *indolore sur les bords* mais douloureuse sur sa face antérieure. Cette masse présente le contact lombaire, et, de plus, elle est mobile avec la respiration.

La *Rate* mesure 22 cm de haut sur les lignes mamelonnaire et ombilicale, elle déborde la ligne médiane de 10 cm à droite, au niveau de l'ombilic. Le Foie mesure 16 cm.

Un examen de sang, pratiqué le 21 juillet, donne les résultats suivants :

Hémoglobine 80 %

Globules rouges : 2.180.000 (très rares globules nucléés)

Globules blancs : 318.000 dont :

Poly	Neutro 50
	Eosino 0
Mono	Grands 1
	Moyens 10
	Petits 1
Myélocytes	Neutro 35
	Baso 0
	Eosino 3

Il s'agit donc, à n'en point douter, d'une Leucémie myéloïde des plus typiques.

T.A. — 8/13 ½

On envoie la malade au Dr. **Solomon**, et les

24 juillet
31 juillet
7 août
14 août

elle reçoit 1 irradiation d'X de 500 R et d'une durée d'un quart d'heure.

Le 20 août, les signes généraux persistent : asthénie, diminution de l'appétit, digestions pénibles, diarrhée.

La Rate a légèrement diminué de volume, elle ne mesure plus que 20 cm sur la ligne mamelonnaire, et son pôle inféro-interne ne dépasse plus l'ombilic, à droite, que de 5 cc.

Le foie mesure 13 cm.

Donc, le seul résultat constaté est une légère diminution du volume de la rate.

Signalons, pour être complet, que le 8 août, un examen oculaire a été pratiqué par le Dr. **Nida**. Il donne les résultats suivants : Pupilles égales, motilité normale. Champ visuel et fond d'œil normal.

La malade aurait eu à plusieurs reprises (15 fois environ) depuis 1 an, une hémianopsie gauche transitoire durant 15 à 20 minutes chaque fois, suivie de violentes céphalées frontales pendant 3 ou 4 heures.

C'est le 20 *août*, c'est-à-dire 5 jours après la dernière séance d'irradiations, que l'on commence le traitement par le Thorix, obligeamment fourni par les Laboratoires Rhemda de Courbevoie (1)

La malade reçoit, les :

20 août	200 microgrammes
27 août	300 —
3 sept.	300 —
9 sept.	500 —
17 sept.	500 —

Les injections sont légèrement douloureuses, pendant 1 heure environ, et la malade note aux premières, une sensation de légère constriction thoracique et un peu de diarrhée, symptômes qui ne se sont plus manifestés aux dernières injections.

Durant tout son séjour, la malade n'a fait aucune élévation thermique, de plus son poids n'a guère varié, oscillant autour de 50 kilogs, mais l'état général est extrêmement amélioré.

Un examen de sang a été pratiqué le 5 septembre. Il donne :

Hémoglobine 80 %

Globules rouges : 4.060.000 au lieu de 2.180.000

Globules blancs : 127.400 au lieu de 318.000, dont :

Poly Neutro 65
Eosino 3

(1) Laboratoires Rhemda, 57, rue d'Alsace, Courbevoie.

Mono	Grands 5
	Moyens 10
	Petits 1
Myélocytes	Neutro 8 au lieu de 35
	Baso 4
	Eosino 3

donc, indique une augmentation considérable des hématies
une diminution considérable des leucocytes
une modification profonde de la formule
avec augmentation des polynucléaires et diminution très marquée des myélocytes.

Ces résultats hématologiques complètent d'ailleurs de façon très nette ceux que fournit la clinique : en effet, la Rate a diminué de plus de moitié, on l'accroche sous les fausses côtes, et sa hauteur n'est plus que de 13 cm elle ne déborde plus la ligne médiane.

La malade se trouve très améliorée, l'appétit revient en même temps que les forces.

Il s'agit donc bien d'un cas, dans lequel le traitement radiothérapique semble avoir été inopérant, au moins en apparence, et où l'amélioration remarquable, clinique et hématologique, a été déclanchée par les injections de Thorium X (Thorix). Nous envisagerons d'ailleurs dans un chapitre d'ensemble quelle peut être l'action associée des rayons X et du Thorix.

OBSERVATION III

Cas de Monsieur le Docteur Aubertin, Professeur agrégé, Médecin des Hôpitaux de Paris

RESUME DE L'OBSERVATION :

Duc... 55 ans est venu consulter pour splénomégalie.

Dans ses antécédents, fièvre typhoïde et paludisme probable.

Depuis 2 mois, amaigrissement progressif, perte de forces et d'appétit, pesanteur dans l'hypochondre gauche.

Rate grosse, dure, lisse, régulière et mobile descendant jusqu à 2 travers de doigt au-dessus du pubis.

Quelques petits ganglions inguinaux et axillaires. Chiffre leucocytaire 22500, mais formule 30 % de myélocytes.

Début de traitement le 13 mars 1923 en commençant par une ampoule de 300 microgrammes fournie par le laboratoire Rhemda.

7 injections sous-cutanées hebdomadaires de 300, 400, puis 200 microgrammes, furent pratiquées, sans amener aucune réaction locale, mais le malade les dit douloureuses.

Le malade cesse de lui-même de venir à partir du 16 mai. Son chiffre leucocytaire est à ce moment de 2700.

Du 29 juin au 6 août, il eut 3 séances de radiothérapie.

En août, tout traitement étant interrompu, le chiffre leucocytaire tombe à 1500 et le chiffre globulaire à 1.460.000.

Depuis cette époque la rate a beaucoup diminué, elle ne dépasse plus actuellement les fausses côtes que de 4 cm.

Le chiffre leucocytaire était encore le 25 novembre de 3.300, alors que la dernière injection date du 16 mai.

Voici quelques chiffres leucocytaires et globulaires :

			gl. blancs	*gl. rouges*
13 mars	Thorix	300 microg.	22.500	2.850.000
21 mars	—	400 —	24.800	
28 mars	—	400 —	17.100	
4 avril	—	400 —	8.700	
11 avril	—	200 —		
25 avril			11.700	
9 mai	—	200		
16 mai	—	200 —	6.000	1.840.000
26 août après 3 séances de Rayons X			2.100	1.460.000
29 novembre, *tout traitement cessé depuis le* 10 *août*			3.300	2.870.000

De même la formule leucocytaire a été très améliorée par le seul Thorium X, entre autres chiffres :

Le 13 *mars avant le traitement*
le chiffre des polynucléaires neutrophiles était 50,75 %
le chiffre des myélocyles neutrophites était 29,75 %

Le 14 *juin après la fin du Thorium X*
le chiffre des polynucléaires neutrophiles était 64 %
le chiffre des myélocytes neutrophiles était 13 %

Le 18 *octobre. Sans traitement*
le chiffre des polynucléaires neutrophiles était 68,5 %
le chiffre des myelocytes neutrophiles était 5,5 %

Le Thorium X (Thorix) a donc produit dans ce cas une baisse leucocytaire rapide avec amélioration de la formule, les résultats ressemblent à ceux que l'on obtient par la Radiothérapie. Cette baisse leucocytaire comme le fait remarquer Monsieur **Aubertin**, se maintient et s'exagère après que les injections de Thorium X ont cessé.

Par contre, ici un fait intéressant est à retenir, c'est que *la diminution du volume de la rate a été tardive* et n'est devenue considérable qu'après la cessation du traitement.

OBSERVATION IV

Cas de MM. Chiray et Benda

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION :

Homme 39 ans entré à l'Hôtel Dieu le 14 novembre 1923 pour une tumeur splénique que l'examen du sang rapporte à sa cause, leucémie myéloïde avec 200.000 globules blancs par millimètre cube et 25 % de myélocytes, ainsi qu'une anémie de 2 millions de globules rouges.

Le malade est irradié, il reçoit 4 séances de rayons, mais la rate qui mesure au début du traitement 25 cm $\times$ 17 cm ne régresse pas et le chiffre leucocytaire reste le même, à part un léger abaissement du taux des myélocytes.

Le traitement par le Thorium X est institué 2 mois après la cessation du traitement radiothérapique.

Déjà 15 jours après l'emploi du Thorix, soit après 2 injections de 400 microgrammes pratiquées à 8 jours d'intervalle on constate une *amélioration remarquable*, la rate a diminué de moitié et des modifications sanguines se sont également produites, le chiffre des leucocytes s'est abaissé de 200.000 à 20.000 et le nombre des globules rouges s'est lui au contraire, élevé de 2 millions à 3.400.000.

Le malade reçoit 1 injection de 450 microgrammes, les résultats précédents s'améliorent encore, les myélocytes ont totalement disparu.

Depuis ce jour le malade a reçu 2 injections de 500 microgrammes chacune, pratiquées à 8 jours d'intervalle, l'amélioration s'est affirmée de plus en plus.

En résumé : 1° la diminution de la splénomégalie a marché de pair avec l'amélioration de la formule sanguine.

2° La baisse leucocytaire s'est accompagnée de polynucléose avec disparition des eosinophiles.

3° Contrairement au cas précédent, il y a eu relèvement notable et rapide du chiffre des globules rouges.

OBSERVATION V

Cas de MM. Mauriac, Aubertin et Galiacy

Il s'agit d'un homme entré le 5 octobre 1923 dans le service de M. Mauriac, pour Leucémie myéloïde, Depuis juin, il a maigri, perdant 8 kilogs en quelques mois, la rate est énorme, descendant jusqu'à 6 centimètres au-dessous de l'ombilic, le foie est gros, il n'y a pas de ganglions lymphatiques perceptibles. Des examens de sang révèlent 115.000 à 130.000 leucocytes, ils sont pratiqués 4 jours de suite. Il y a 16 % de myélocytes.

Le malade a été un peu amélioré par des injections d'un sérum leucocytolytique obtenu en injectant au lapin des globules blancs du malade. Au bout de 18 jours de traitement, les globules blancs sont tombés à 50.000.

On pratique alors chez le malade des injections hebdomadaires de Thorix, elles ont été au nombre de 11 allant de 150 à 500 microgrammes. Le chiffre des leucocytes est tombé de 80.000 à 13.000, la rate dépasse à peine les fausses côtes.

Le malade a augmenté de poids, l'état général est très amélioré.

Signalons cependant qu'en cours de traitement, le Thorix ayant été abandonné pendant 15 jours, le nombre des leucocytes s'est de nouveau élevé de 45.000 à 80.000.

Action du Thorium X (Thorix) sur le sang

Le Thorix exerce une action importante sur la formule sanguine et les auteurs diffèrent quant à cette action, suivant l'emploi de doses fortes ou faibles de ce médicament.

MM. G. Petit, Marchand et Jaloustre ont en effet constaté après des injections de 200 à 400 microgrammes, une augmentation du nombre des globules blancs pouvant aller, en quelques semaines de traitement de 5.000 à 17.200, cette augmentation porterait surtout sur les mononucléaires et principalement sur les petits. En revanche, ils ont observé une leucopénie nette en dépassant les doses habituelles et en faisant des injections de 600 à 850 microgrammes.

Sur les globules rouges, l'action serait analogue, les doses de 10 à 300 microgrammes détermineraient une augmentation du nombre des hématies, d'où l'application possible au traitement de l'anémie essentielle ou post-hémorragique avec des doses hebdomadaires de 10 à 50 microgrammes.

Les grosses doses de 400 à 600 microgrammes diminueraient au contraire le nombre des globules rouges.

Donc pour MM. Giraud et Pagès, il y aurait un « antagonisme d'action entre les doses faibles (stimulantes et lymphogènes) et les doses fortes (leucopénigènes), pour le Thorix comme il en existe un pour les irradiations pénétrantes.

Les résultats précédents signalés par ces auteurs ne concordent pas en tous points avec les résultats fournis par les examens sanguins pratiqués chez les cinq malades que nous étudions.

Dans le cas publié par Monsieur Le Docteur Aubertin après 1 injection de 300 microgrammes, 3 injections de 400 microgrammes et 3 injections de 200 microgrammes, le chiffre leucocytaire est tombé de 22500 à 2700, donc il y a eu leucopénie nette dans ce cas où pourtant les doses maxima employées n'ont pas dépassé 400 microgrammes. La formule leucocytaire a montré une augmentation parallèle des poly et des mononucléaires.

Dans ce cas également il y avait une chute notable du nombre des hématies de 2.850.000 à 1.840.000 après les injections de Thorix.

Dans le cas publié par Monsieur le Docteur Chiray, Médecin des Hôpitaux, et Monsieur Benda, après 2 injections de 400 microgrammes de Thorix, et une de 450 microgrammes, le chiffre

leucocytaire s'est abaissé de 200.000 à 20.000, alors que le nombre des globules rouges *s'élevait* de 2 millions à 3.400.000. Il était intéressant de noter cette augmentation nette des hématies.

Enfin dans le cas inédit que nous publions, forme atténuée ou Leucémie aleucémique, après une injection de 300 microgrammes, une autre de 400 et trois injections de 500, le chiffre leucocytaire est passé de 9195 à 8185, mais les éléments anormaux ont disparu, enfin il y a en augmentation des hématies de 3.510.000 à 3.800.000. (1)

Il semble donc que les résultats observés ne concordent pas absolument avec ceux de MM. Petit , Marchand et Jaloustre, on a, dans 2 cas, observé une augmentation du nombre des globules rouges même avec des doses fortes de 400 à 500 microgrammes, et par contre, aux mêmes doses, la leucopénie a été de règle.

On peut en effet envisager une fragilité globulaire plus marquée chez les Leucémiques que chez des sujets normaux, ce qui expliquerait ces résultats, à l'apparence contradictoires.

---

(1). Dans notre observation II, Leucémie myéloïde typique. Après une injection de 200 microgrammes et 2 autres de 300, le chiffre des leucocytes s'est abaissé de 318.000 à 127.100, le pourcentage des myélocytes est passé de 38 % à 15 %, tandis que le nombre des hématies passait de 2.180.000 à 4.060.000.

sans contrôle médical ni hématologique, qui mourut avec un syndrôme d'intoxication grave à forme hémorragique et avec un taux de globules blancs descendu à 1400, sous l'influence de ce remède devenu pire que le mal.

En présence de ce double inconvénient :

de l'efficacité seulement transitoire des RayonsX
et de la toxicité du benzol et de la difficulté de son emploi,

le traitement des Leucémies chroniques apparaît encore sujet à de sérieux aléas, aussi nous paraît-il utile, très utile même de compléter nos moyens thérapeutiques et d'utiliser le Thorix dont nous venons de suivre les effets très efficaces chez les cinq malades dont nous avons donné les observations.

Ce corps a au moins l'avantage de pouvoir être manié sans danger, aux doses thérapeutiques, *il ne présente aucune toxicité*, ce qui l'oppose au benzol.

Dans deux cas (observations I et III) le Thorium X a été employé seul, dans 2 autres (II et IV) il a été employé après un traitement radiothérapique, en l'apparence inopérant. On peut, dans ces deux derniers cas, se demander avec M. Aubertin, si la Radio, n'a pas déterminé une *véritable sensibilisation* des globules des leucémiques.

Nous ne le pensons pas, en effet, le seul Thorium X (Thorix) non précédé d'irradiations ayant donné les mêmes résultats qu'employé après les Rayons.

Quoiqu'il en soit, *ce médicament conserve toute sa valeur*, nous venons de voir les résultats obtenus, il est possible que ce ne soient pas des résultats définitifs, il s'agit en effet de faits de date trop récente pour que l'on puisse porter un jugement certain.

En pratique le Thorix pourra être associé à un traitement radiothérapique, bien qu'il se suffise à lui-même, et dans beaucoup de cas, c'est seul que nous l'emploierons.

Nous n'avons pas eu l'occasion de traiter de Leucémies lymphoïdes.

---

(1) Dans sa thèse de Bordeaux 1923, M. Galiacy étudie l'action d'un sérum leucocytolitique, préparé en injectant à l'animal des globules blancs du malade et qui chez un leucémique ainsi traité amena une leucopénie d'ailleurs transitoire ; mais il s'agit là surtout de recherches expérimentales de laboratoire et qui n'ont pas donné lieu à des applications thérapeutiques suffisantes pour que l'on puisse porter un jugement sur cette méthode.

Mode d'Emploi et Technique

Les ampoules de Thorix sont employées par voie sous-cutanée; les injections sont bien supportées, parfois chez certains on note une légère douleur (voir observ. II) au point d'injection avec un petit noyau d'induration qui se résorbe vite.

On peut d'ailleurs, réduire cette induration en faisant la piqûre en 2 parties : membre supérieur ou région scapulaire et membre inférieur par exemple, région fessière ou face externe de la cuisse. Le traitement sera constitué par des séries de 5 piqûres consécutives, à raison d'une par semaine, aux doses successives de 400, 400, 450, 500 et 500 microgrammes.

On les fera, à jour fixe, le *mercredi* de préférence, à cause de la diminution rapide du pouvoir radioactif, les ampoules étant préparées le mardi de chaque semaine.

Les Laboratoires Rhemda, 57 rue d'Alsace à Courbevoie, préparent le mardi de chaque semaine les ampoules destinées à être utilisées pendant la semaine courante. Pour Paris, l'injection devra être pratiquée le mercredi. Pour les expéditions en province et à l'étranger, il est tenu compte du trajet postal, et les ampoules sont dosées au départ pour avoir l'activité nécessaire le jour de leur arrivée à destination, c'est-à-dire de leur emploi.

C'est ainsi que l'on évitera une déperdition trop grande d'activité radioactive, laquelle passe de 83 % après un jour à 23 % seulement au bout de 8 jours.

Cet emploi à jour fixe semble être le seul ennui, et il est minime, à l'emploi du Thorix dont l'efficacité semble indiscutable dans les 5 cas par nous envisagés.

Conclusions

I. Les médications jusqu'ici employées pour traiter les Leucémies entre autres, la radiothérapie et le benzol ne constituent pas une méthode d'une efficacité incontestable dans tous les cas traités, de plus leur action est transitoire, enfin le benzol, destructeur des globules rouges et blancs est toxique.

II. En présence de ces faits, il était intéressant de rechercher ce que donnerait dans le traitement des Leucémies le Thorium X (Thorix) dont l'action sur le sang avait déjà été étudiée chez des malades traités pour rhumatisme chronique.

III. Le Thorium X (Thorix) amène des modifications sanguines à savoir : de la *leucocytose* avec des doses faibles de 10 à 200 microgrammes, et de la *leucopénie* aux doses fortes de 300 microgrammes et plus, leucocytose et leucopénie disparaissant d'ailleurs peu après la cessation du traitement,

un changement profond de la formule leucocytaire

avec disparition des formes anormales par leur abondance, (lymphocytes et myéloblastes).

Les résultats obtenus quant aux *hématies* sont variables, deux des malades sur les cinq que nous étudions n'ont pas présenté la diminution des globules rouges signalés par plusieurs auteurs.

IV. La splénomégalie a régressé d'une façon très nette chez trois malades.

V. Les doses de Thorium X à employer par voie sous-cutanée varient de 400 à 500 microgrammes par semaine, en une seule injection, la durée du traitement étant essentiellement guidée par l'évolution de la splénomégalie et la formule sanguine (en moyenne cinq suffisent).

VI. Le Thorix devra être injecté le plus près possible de sa préparation pour éviter une perte inutile d'activité.

VII. Il nous semble donc que malgré cette difficulté apparente créée par l'emploi rapide du Thorix, ce médicament mérite amplement droit de cité dans la Thérapeutique des Leucémies, soit qu'on l'emploie seul, soit qu'on l'associe à la Radiothérapie.

Vu, le Doyen :
ROGER

Vu, le Président de la Thèse :
CHAUFFARD

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL

BIBLIOGRAPHIE

AGASSE-LAFONT. — Traitement des Leucémies et syndrômes paraleucémiques.
Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée - Maloine.

ARNETH. — Le Thorium X, action sur la vie des éléments figurés du sang.
Deutsch. Méd. Woch. 1913, *p.* 787 — *Berlin Klin Woch.* 1914 *n°* 4.

AUBERTIN. — Traitement du rhumatisme chronique par le Thorium X. Surveillance hématologique du traitement.
Soc. Méd. des hôp. de Paris. 7 *avril* 1922, *p.* 582.
Traitement de la leucémie myéloïde par le benzol
Journal Médical Français, octobre 1922.
Traitement de la leucémie par le benzol
La Médecine, Paris 1921.
Traitement de la leucémie myéloïde par le Thorium X.
Soc. Méd. des hôp. de Paris, 11 janvier 1924.

BAUR (A.) — La Thoriumthérapie des Leucémies chroniques
Thèse de Lyon, 20 Déc. 1922.

BÉCLERE. — La Radiothérapie dans les Leucémies. (Congrès de Londres Août 1913 et *Soc. Méd. des hôp. de Paris* 30 mai 1913).

BECKEL (A.). — Contribution à l'étude du traitement des anémies pernicieuses par le Thorium X.
Berlin Klin. Woche 1912 *n°* 28.

BENECH. — Le Thorium X en Thérapeutique
Concours Médical, 18 novembre 1923.
« Thorix » Laboratoires Rhemda, 57 rue d'Alsace, Courbevoie

CLUZET et CHEVALLIER. — Action de l'émanation du thorium en inhalation sur les éléments figurés du sang. (Réunion biologique de Lyon 20 Février 1922).
Les inhalations d'émanation du Thorium
Paris Médical 1923 *n°* 5 *p.* 105.

CHIRAY et BENDA. — Sur un nouveau cas de Leucémie myéloïde remarquablement amélioré par le Thorium X.
Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 29 février 1924.

COIFFÉ. — La thérapeutique de la Leucémie lymphoïde chronique.
Rayons X. Radium, Thorium X. *Thèse de Bordeaux* 1922

CREMIEU. — La forme grave de l'intoxication benzénique J. Medecine de Lyon. 20 avril 1924.

DELAREU. — De l'intoxication chronique par le benzol.
Thèse de Paris 1919-1920.

FALTA-KRISER et ZEHNER. — Administration du Thorium X dans les Leucémies et l'anémie pernicieuse.
Wien-Klin Woch 1912 *n°* 12
Med. Klin 1912 *n°* 37.

FAURE-BEAULIEU et LEVY-BRUHL. — Les altérations sanguines dans l'intoxication benzénique. *Annales de Medecine février* 1924.

FOURCADE et JALOUSTRE. — Le Thorium X en thérapeutique.
Courrier Médical 15 *octobre* 1922.

GABRIEL PETIT, MARCHAND et JALOUSTRE. — Action du Thorium X sur le sang.
Académie des Sciences, 5 *Décembre* 1921
La Vie Médicale Janvier 1922
Les Sciences Médicales Février 1922.

GALIACY (Jean).— De l'action du Benzene, du ThoriumX et d'un Sérum leucocytolitique
Thèse de Bordeaux 1923.

JAPPELLI. — Action biologique et Thérapeutique du Thorium X
Riforma Medica 1914 *p.* 461-466.

KLEMPERER et HIRSCHFELD. — Observations de Leucémies et anémies traitées par le Thorium.
Therapie der Gegenwarth 1912
Therapie der Gegenwarth 1913.

LERI (A) et MARCEL THOMAS. — Le Thorium X dans le traitement des rhumatismes chroniques.
Soc. Med. des Hop. de Paris 1922 *et Bulletin Médical* 1922.

MAURIAC et GALIACY. — Benzène. Thorium X et sérum leucocytolitique, action sur les globules blancs.
CR. *Soc. de biologie*, 5 *Décembre* 1923

MAURIAC OBERTIN et GALIACY. — *Gazette hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux*, 6 *avril* 1924.

NAGELSCHMIDT. — Leucémie myéloïde et Thorium X.
Deutsch. Med. Woch. 1912 *n°* 39.

MOUQUIN. — Action des Rayons X sur les éléments du sang.
Thèse de Paris 1923.

PIERY (M) et MILHAUD (M). — Les Eaux Minérales Radio-Actives. *G. Doin.*

PLESCH. — Cas de Leucémies et anémies pernicieuses traités par le Thorium X.
Berlin. Klin. Woch. 1912. *n°* 20.

ROQUE (G). — Nature et traitement des Leucémies chroniques.
Journal de Médecine de Lyon 1922.

ROSENOW. — Contribution clinique à l'étude du traitement de la Leucémie par le Thorium X. *Munchner. Med. Woch.* 1913.

TRACY. — Thorium : a radio-active substance whith thérapeutical possibilités.
Medical Record (*N. Y*) 1904.

TURNER. — Mesothorium. Thorium X, leurs émanations et leurs usages thérapeutiques.
Edinburg Med. Journal 1912, *p.* 220.

WEIL M. P. — Le traitement du rhumatisme chronique par les injections sous-cutanées de Thorium X. *La Medecine, juin* 1923.